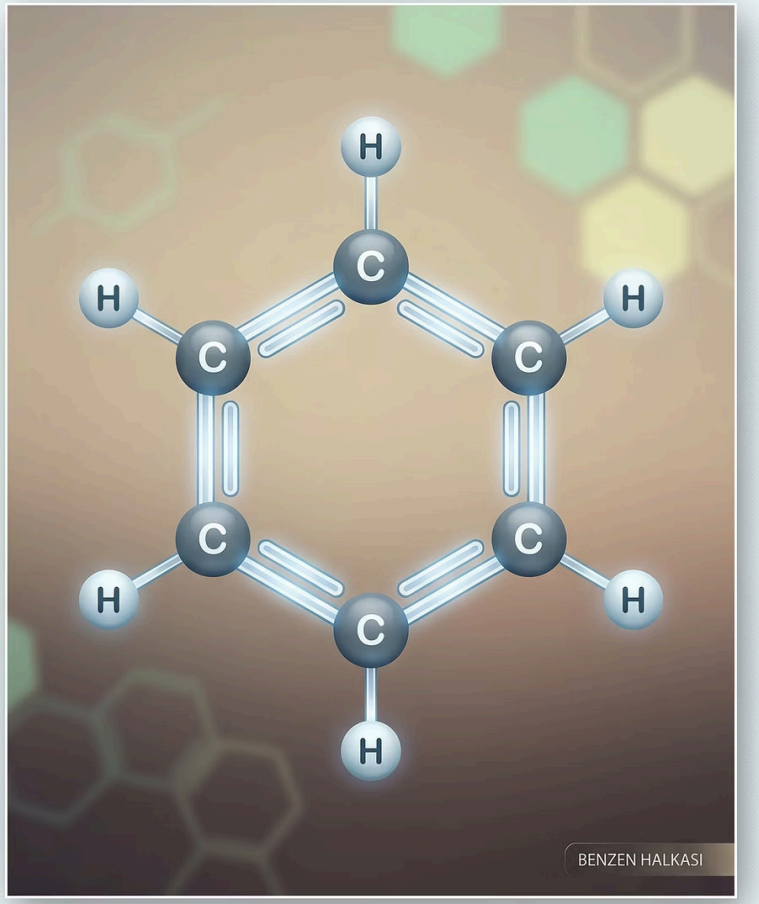
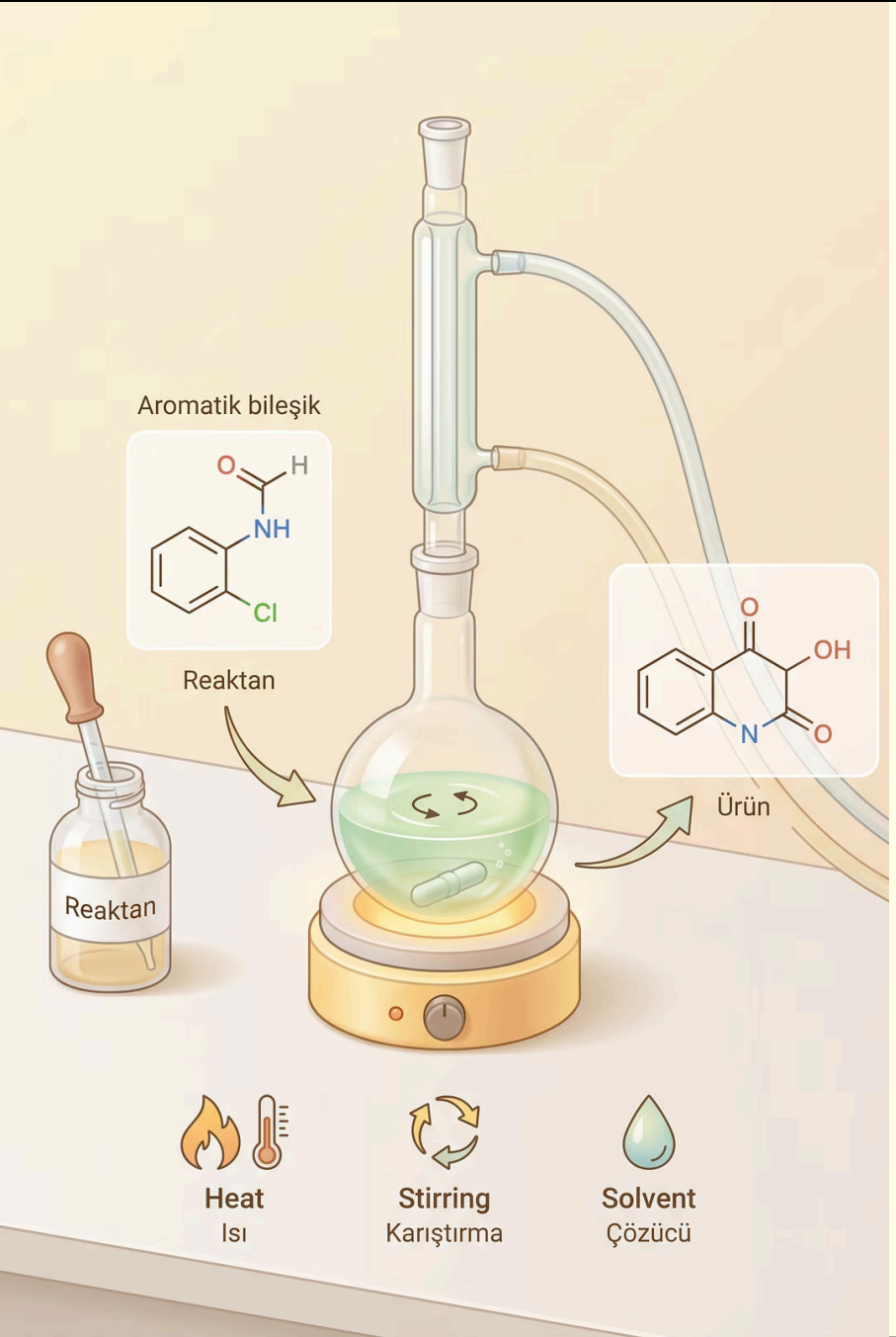
Friedel-Crafts Alkillemesi ve Açillemesi

Moleküler İnşanın Ontolojik ve Mekanistik Analizi

DERS SUNUMU

TERADİGMA





Temel Tanım

Friedel-Crafts reaksiyonları, aromatik bileşiklerin alkil ya da açil halojenürlerle, güçlü bir Lewis asidi katalizörü varlığında tepkimeye girdiği elektrofilik aromatik sübstitüsyon (EAS) reaksiyonlarıdır.

Yeni C-C Bağları

Yeni karbon-karbon (C-C) bağları kurulmaktadır.

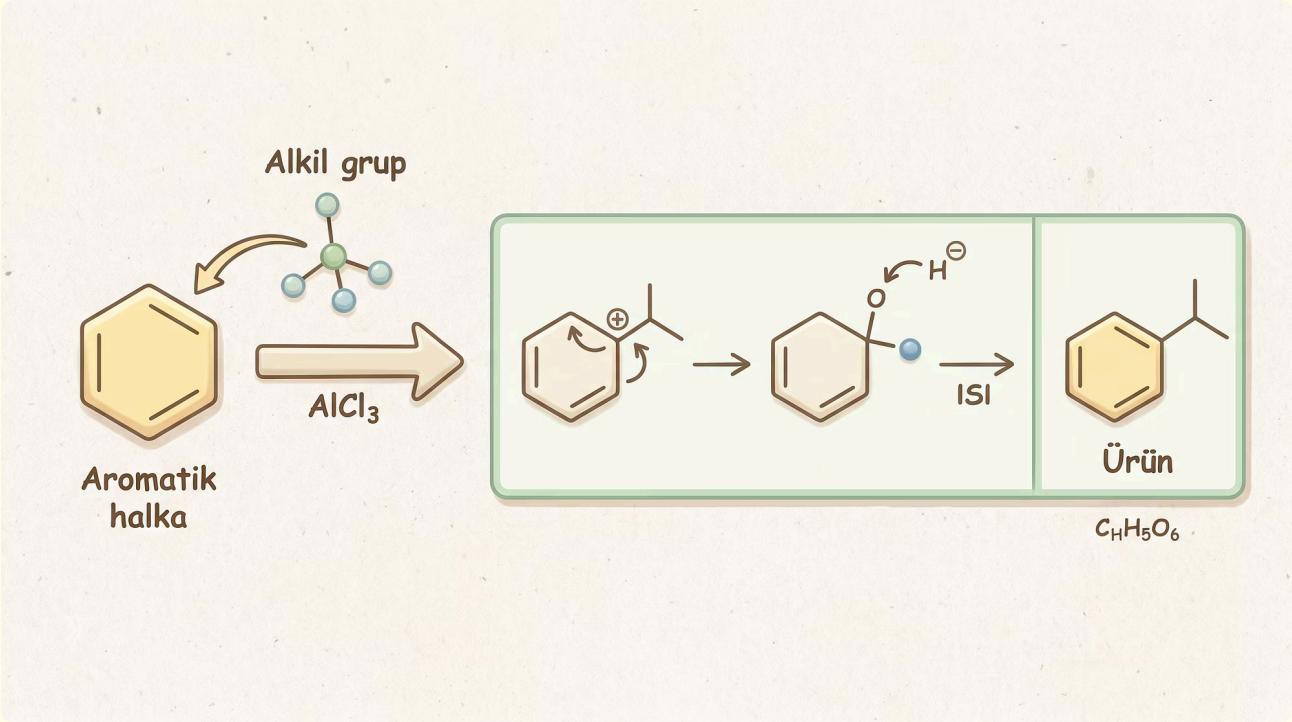
Tarihsel Keşif

1877'de Friedel ve Crafts tarafından keşfedilen bu düzenleme; var olan bir kanunun fark edilmesinden ibarettir.

Güçlü Yöntem

Organik sentezde aromatik halkaların fonksiyonlandırılmasında kullanılan en eski ve en güçlü yöntemlerden biri olarak konumlandırılmıştır.

İki Temel Reaksiyon Tipi



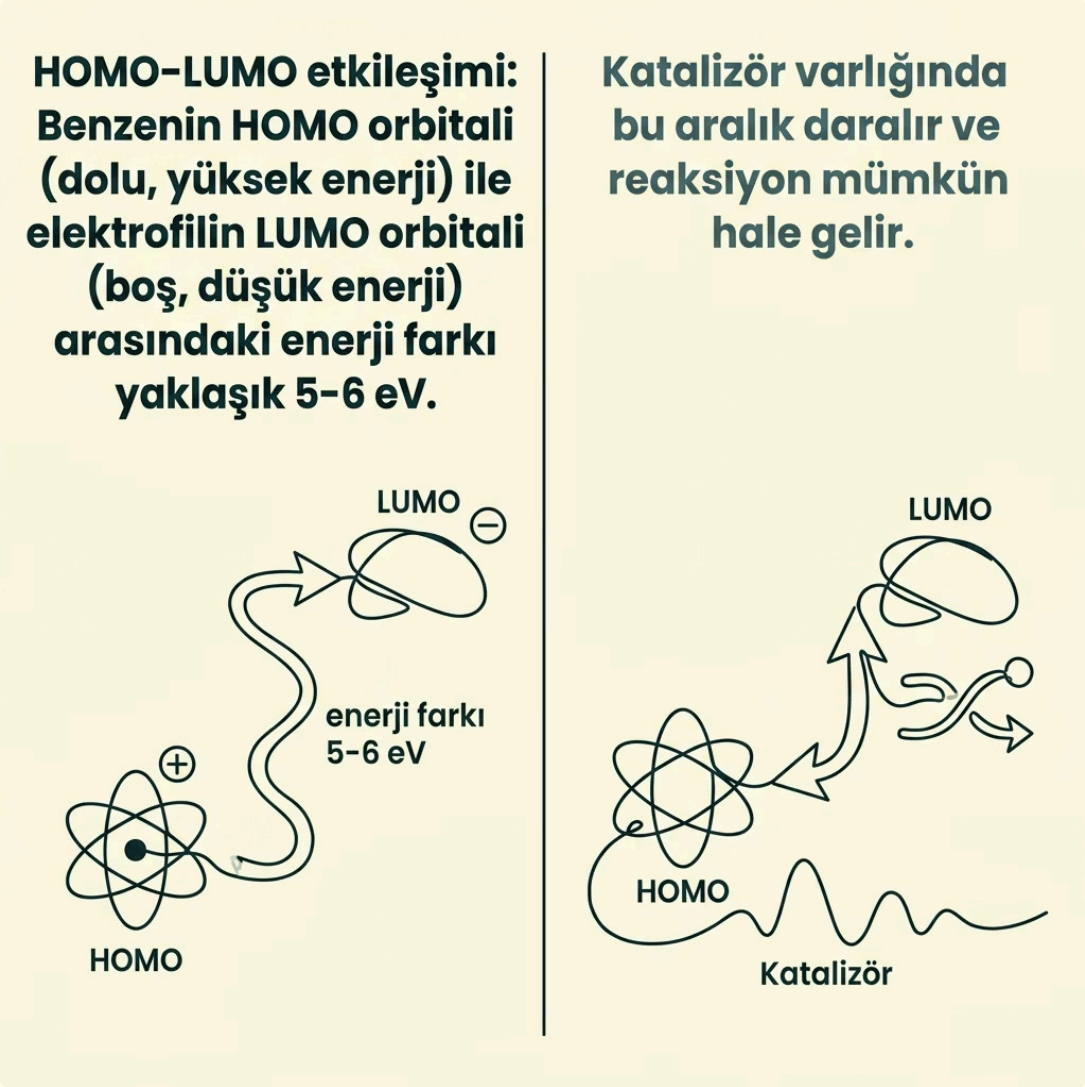
Friedel-Crafts Alkillemesi

Aromatik halkaya bir alkil grubu (R) eklenmesi. Lewis asidi katalizörü ($AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3) eşliğinde yürütülmektedir.

Friedel-Crafts Açillemesi

Aromatik halkaya bir açil grubu (R-C=O) eklenmesi. Lewis asidi katalizörü ($AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3) eşliğinde yürütülmektedir.

HOMO-LUMO Etkileşimi



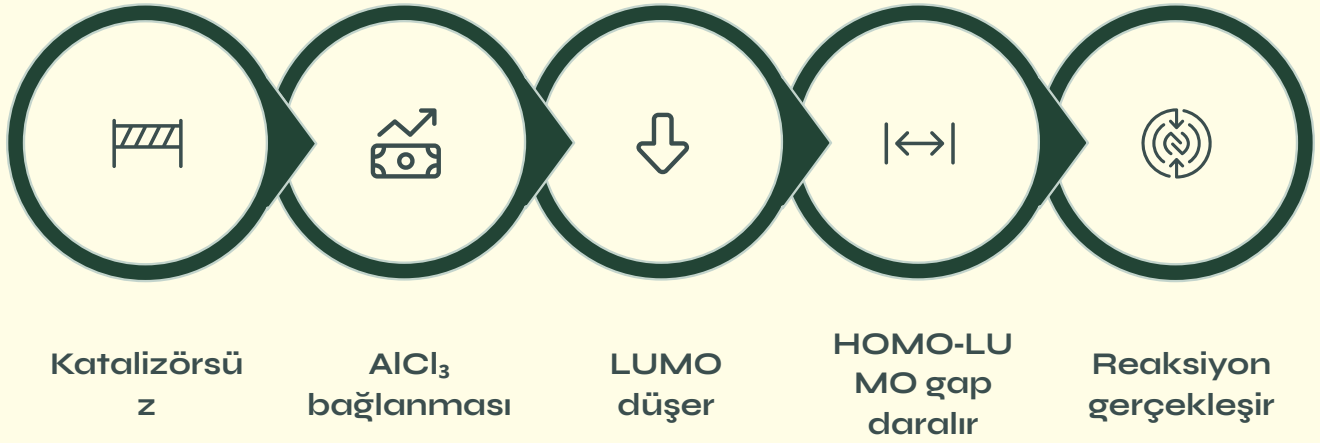
Reaksiyonun kuantum mekaniksel temeli, aromatik halkanın **En Yüksek Dolu Moleküler Orbitali (HOMO)** ile elektrofilin **En Düşük Boş Moleküler Orbitali (LUMO)** arasındaki etkileşime dayanır.

- Benzenin HOMO-LUMO aralığı yaklaşık 5-6 eV olarak hesaplanmıştır
- Bu geniş aralık, benzenin kararlı yapısını koruyacak ve rastgele reaksiyonlara girmeyecek biçimde kodlanmış yapısının bir gereğidir
- Reaksiyonun başlayabilmesi için bu aralığın daraltılması gerekmektedir

Katalizörün Rolü: Enerji Bariyerini İndirme

Lewis asidi katalizörü, elektrofilin LUMO enerjisini düşürmekle görevlendirilmiş bir araçtır.

- LUMO enerjisi düşünce, benzenin HOMO'su ile enerji farkı (gap) daralır
- Bu daralmayı sağlayacak şekilde katalizörün elektron açığı yapısı hassas biçimde tasarlanmıştır
- Katalizörün işlevi, reaksiyonu termodinamik ve kinetik açıdan mümkün kılacak düzeyde bir "ince ayar" oluşturmaktır



Orbital Yönlendirmesi (Orbital Steering)

Reaksiyonun gerçekleşmesi için yalnızca enerji uygunluğu yetmez; moleküllerin uzayda birbirlerine yaklaşma açıları da kritik öneme sahiptir.

1

İstatistiksel Zorluk

Elektrofilin benzen halkasına π elektron bulutuna dik yörüngeden yaklaşması istatistiksel olarak düşük bir ihtimaldir.

2

Bürgi-Dunitz Açısı

Biyolojik sistemlerdeki Friedel-Crafts benzeri reaksiyonlarda atomların angstrom hassasiyetiyle yönlendirildiği gözlemlenir; Bürgi-Dunitz açısı 107° civarındadır.

3

Kompleks Yönlendirmesi

Katalizörle oluşturulan kompleksler bu yaklaşımı yönlendirerek "doğru" çarpışmayı sağlayacak şekilde işlev görmektedir.

"Yönlendirme" kelimesi, perde arkasındaki yönlendiriciyi akla getirir. Cansız atomların, kendi kendilerini angstrom hassasiyetiyle bu açıya konumlandırmaları imkansızdır. Orbital Steering, ancak üstün bir ilim ve iradenin tecellisi olarak açıklanabilir.

Adım 1 — Elektrofilin Aktivasyonu

Lewis asidi, alkil veya açil halojenürle etkileşime girerek güçlü bir elektrofil oluşturulmasını sağlar.

Alkilleme

$R\text{-}Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons R^+ \cdot AlCl_4^-$ (karbokatyon veya iyon çifti)

Açilleme

$RCO\text{-}Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons R\text{-}C{\equiv}O^+ + AlCl_4^-$ (açilyum iyonu)

Yapısal Kararlılık

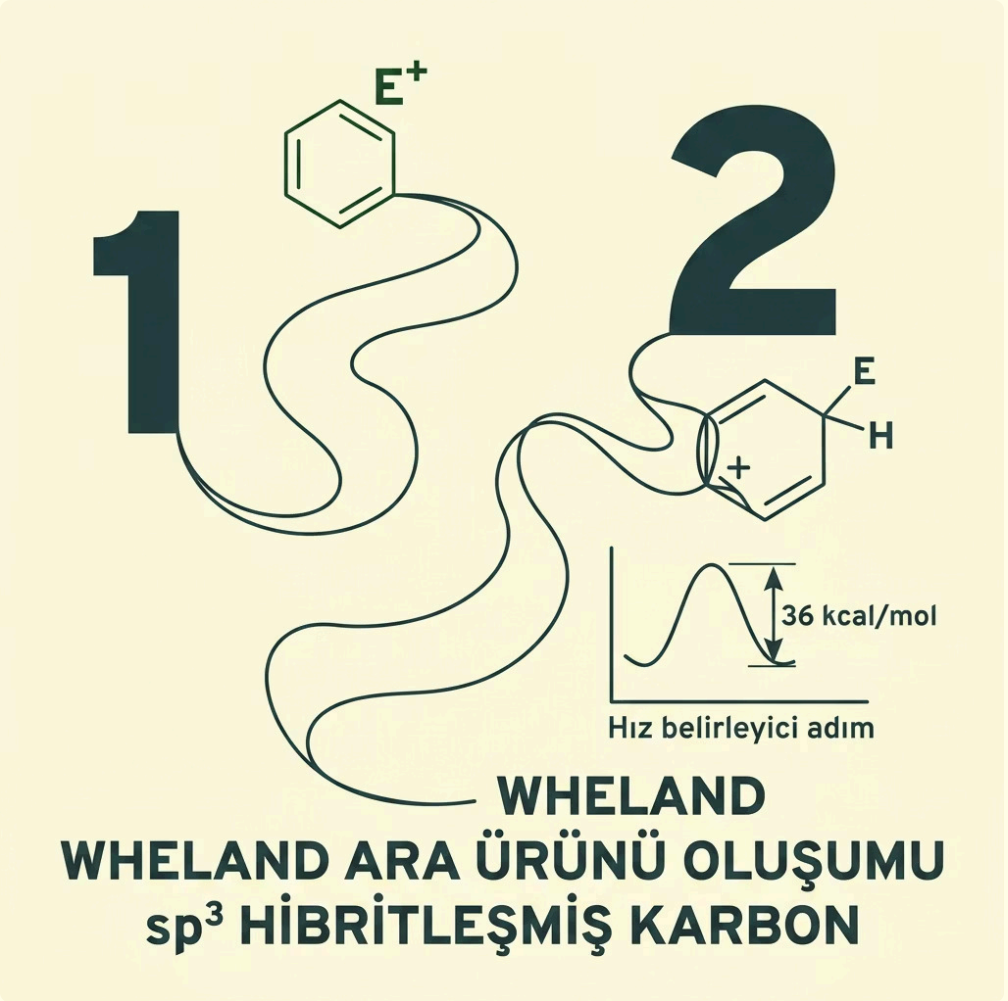
Açilyum iyonu lineer yapısı ve rezonans kararlılığı nedeniyle yeniden düzenlenmeye uğramaz; alkil karbokatyonları ise hidrür veya metil göçüyle yapısal değişikliklere uğrayabilir.

Adım 2 — Sigma Kompleksinin Oluşumu

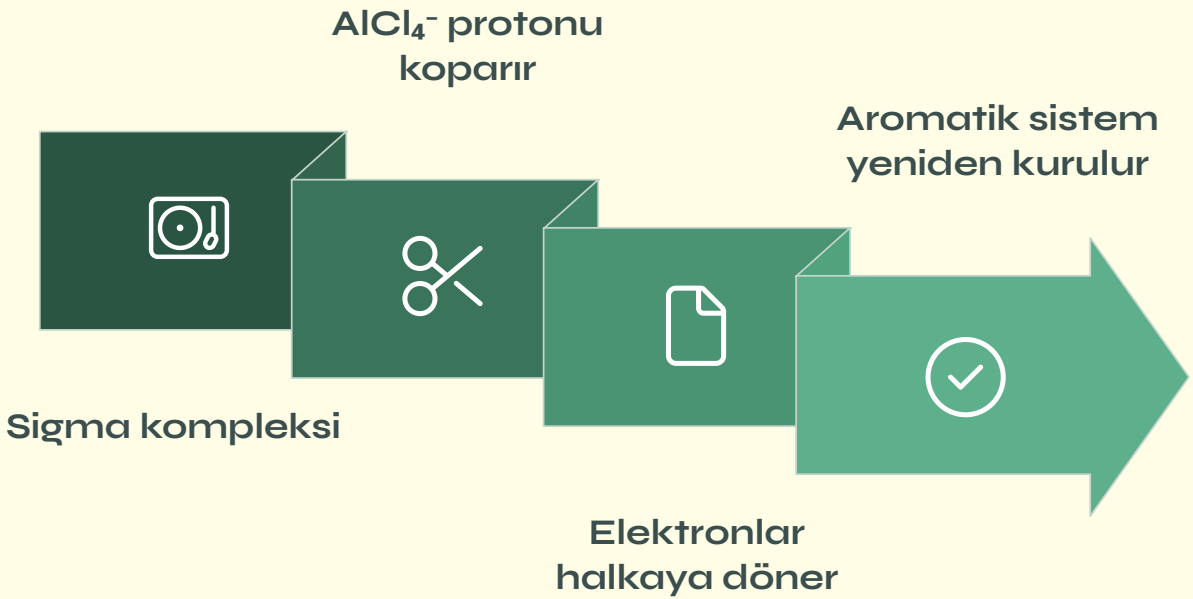
Bu basamak, reaksiyonun hız belirleyici adımıdır ve en yüksek enerji bariyerinin aşıldığı noktadır.

- Aromatik halka güçlü elektrofile saldırır; sp^3 hibritleşmiş bir karbon atomu içeren **Wheland ara ürünü (Sigma Kompleksi)** oluşur
- DFT hesaplamalarına (B3LYP/6-311G(d,p)) göre bu ara ürünün oluşumu için aktivasyon enerjisi yaklaşık 36 kcal/mol'dür
- Bu yüksek bariyer, aromatik halkaların ancak "görevli" katalizörler varlığında reaksiyona gireceği biçimde tasarlanmış bir koruma mekanizmasıdır

Aktivasyon enerjisi: ~36 kcal/mol (B3LYP/6-311G(d,p) DFT hesabı)



Adım 3 — Yeniden Aromatikleşme



Sigma kompleksi yüksek enerjili ve kararsızdır; sistemin kararlı hale gelmesi için aromatikliğin yeniden kurulması gerekmektedir. Ortamdaki bir baz (genellikle $AlCl_4^-$ iyonu), sp^3 karbonuna bağlı protonu koparır. Elektronlar halkaya geri döner ve aromatik sistem yeniden tesis edilir. Bir hidrojen gitmiş, yerine bir karbon grubu bağlanmış ve sistem yeni bir kimlik kazanmıştır.

Alkillenme ve Açillenme: Temel Farklar

Özellik	Alkilleme	Açilleme
Elektrofil türü	Karbokatyon (R^+)	Açilyum iyonu ($R\text{-}C\equiv O^+$)
Yeniden düzenlenme	Yaygındır	Görülmez
Ürün aktivasyonu	Ürün reaktanttan daha aktif	Ürün deaktiftir
Çoklu tepkime riski	Polialkilleme riski yüksek	Mono-açilleme ile durur
Katalizör miktarı	Katalitik miktar yeterli	Stokiyometrik miktar gerekir

Regioselektivite: Seçiciliğin Kökeni

Sübstitüye benzenlerde elektrofilin halkaya hangi pozisyonda bağlanacağı elektronik ve sterik etkilerle belirlenmektedir.

Elektronik Etki

Elektron verici gruplar (metil, metoksi) orto ve para pozisyonlarındaki elektron yoğunluğunu artırır; bu bölgeler elektrofilik saldırıya uygun kılınır.

Sterik Etki

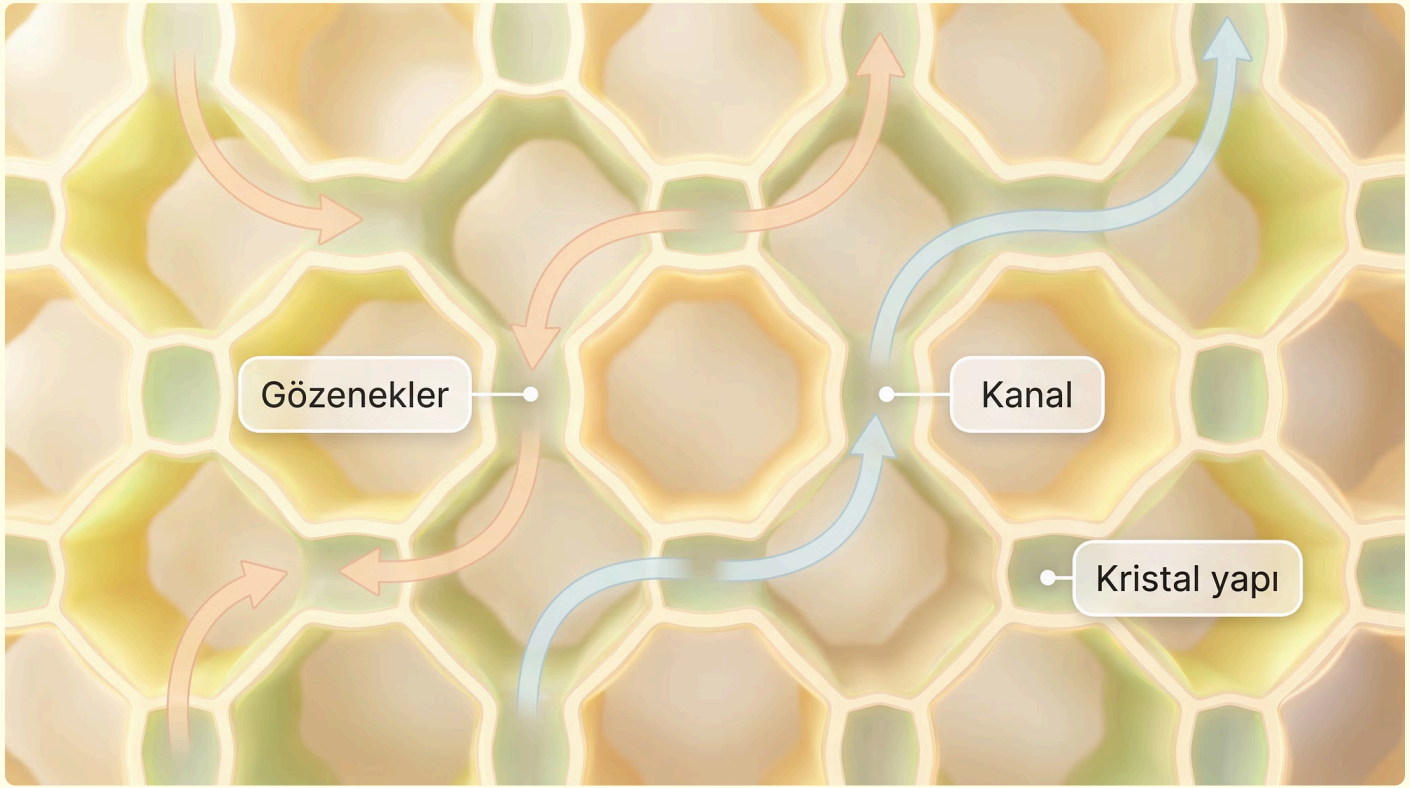
Orto pozisyonu fiziksel yakınlık nedeniyle engelli olduğundan para pozisyonu tercih edilmektedir.

Örnek: Anisol

Anisolün zeolit katalizörlüğünde açillenmesi %99'un üzerinde para-metoksiasetofenon seçiciliği ile gerçekleştirilmektedir.

Cansız atomların sterik engelleri "hesaplayarak" en rahat pozisyonu tercih etmesi ya da elektronik yoğunluğun "davetine" icabet etmesi; maddeye içkin bir şuurdan değil, maddeye hakim bir kanunun işleyişinden kaynaklanmaktadır. Katalizör bir fail değil, görevlidir.

Heterojen Katalizörler: Zeolitler



Geleneksel homojen katalizörler ($AlCl_3$, HF) hidroliz ile bozulur ve büyük miktarda asidik atık oluştururken; zeolitler bu sorunları gidermek üzere tasarlanmış katı katalizörlerdir.

Boyut Seçiciliği

Zeolitler, kristal yapılarındaki düzenli gözenekler sayesinde yalnızca belirli boyuttaki moleküllerin reaksiyona girmesine izin verir.

ZSM-5 Zeoliti

Gözenek çapının yalnızca para izomerin geçişine uygun olması nedeniyle para-ksilen üretiminde %99 seçicilik sağlamaktadır.

Moleküler Kalıp

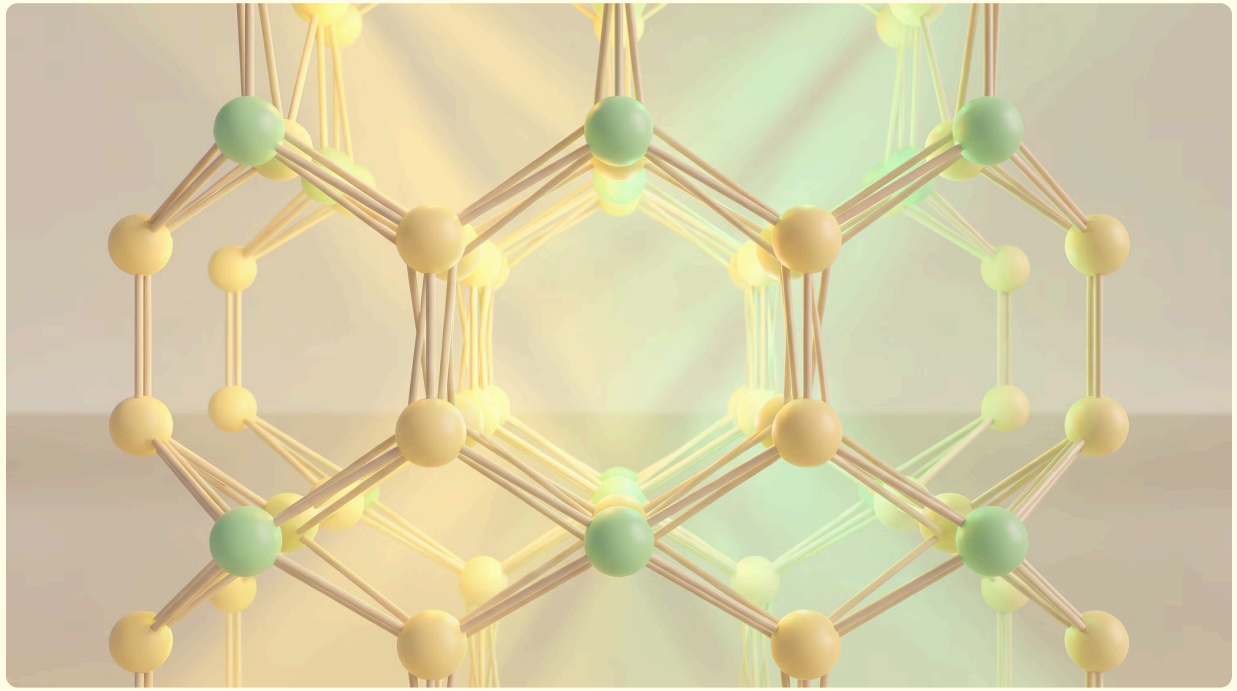
Bu, moleküler düzeyde bir "kalıba dökme" işlemidir.

Heterojen Katalizörler: MOF'lar

Metal-Organik Çerçeveler (MOF'lar), sürdürülebilir katalizde yeni ufuklar açan yapılardır.

- MIL-101(Fe) ve MOF-808 gibi yapılar geniş yüzey alanları ve ayarlanabilir asitlikleriyle işlev görür
- Reaksiyon sonrası kolayca süzülerek tekrar kullanılabilirler; böylece atom ekonomisi artırılır
- Bu yapılar, homojen sistemlerin yarattığı çevresel yükü ortadan kaldıracak biçimde tasarlanmıştır

MOF'lar geri kazanılabilir ve çevre dostu katalizörlerdir.



Etilbenzen ve Kümene Üretimi

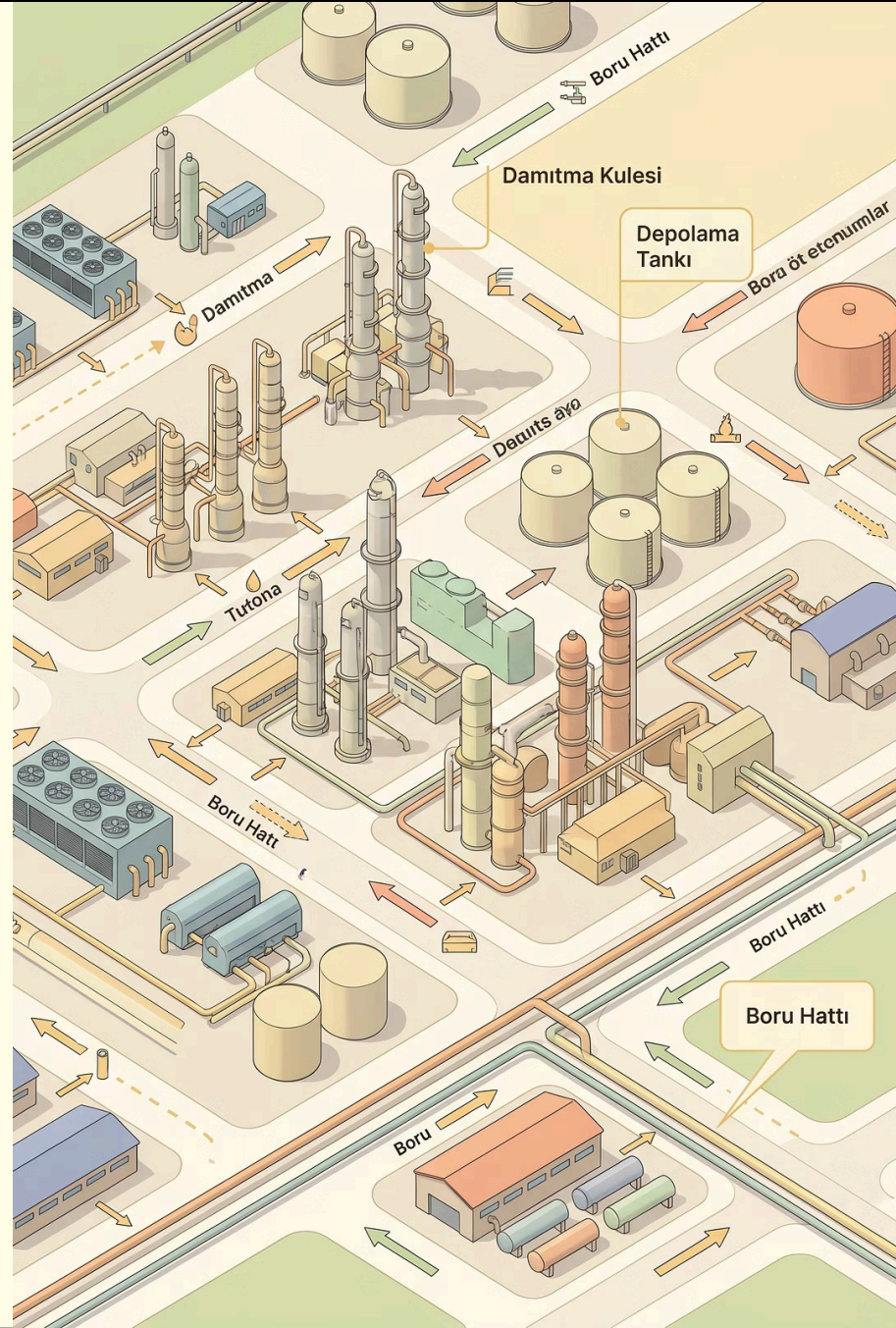
Friedel-Crafts alkillemesinin en büyük ölçekli endüstriyel uygulamaları petrokimya alanında gerçekleştirilmektedir.

Etilbenzen

Benzen ve etilenin alkillemesiyle üretilir; stiren ve dolayısıyla polistiren, ABS plastik ve sentetik kauçukların öncülüdür. Geleneksel $AlCl_3$ ile yürütülen üretim, günümüzde MCM-22 zeoliti ile gaz fazı reaksiyonlarına dönüştürülmüş; enerji verimliliği artırılmış ve korozyon sorunları giderilmiştir.

Kümene (İzopropilbenzen)

Benzen ve propilenden üretilir; fenol ve aseton üretiminin temel girdisidir.



İbuprofen Sentezi: Boots Prosesi (Eski Yöntem)

1960'larda geliştirilen Boots prosesi, ibuprofenin ilk endüstriyel sentez yöntemidir.

6 Basamak

Uzun ve karmaşık bir süreçten oluşmaktadır.

%60 Atık

Reaksiyona giren atomların %60'ı atık olarak (yan ürün) uzaklaştırılmaktadır.

·%40 Atom Ekonomisi

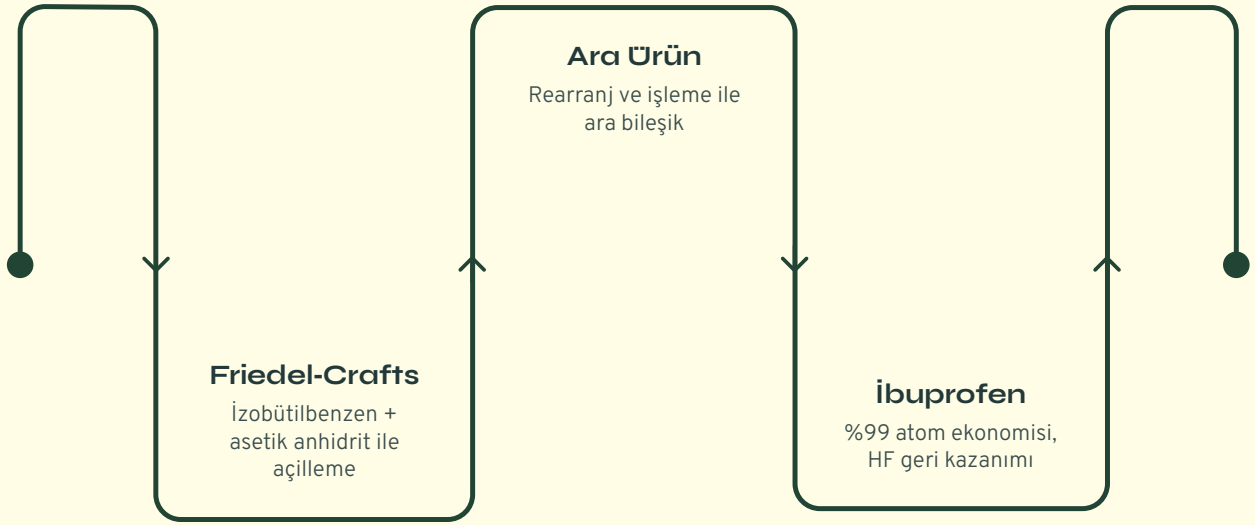
Düşük verimlilik nedeniyle sürdürülebilir değildir.

İbuprofen Sentezi: BHC Prosesi (Yeşil Kimya)

1990'larda geliştirilen BHC prosesi, EPA tarafından ödüllendirilen sürdürülebilir bir sentez yöntemidir.

- Yalnızca 3 basamaktan oluşmaktadır; ilk basamak izobütilbenzenin asetik anhidrit ile Friedel-Crafts açillemesidir
- Katalizör olarak kullanılan HF kapalı döngüde geri kazanılmaktadır
- Asetik asit geri kazanımıyla birlikte atom ekonomisi %99 düzeyine ulaşmaktadır

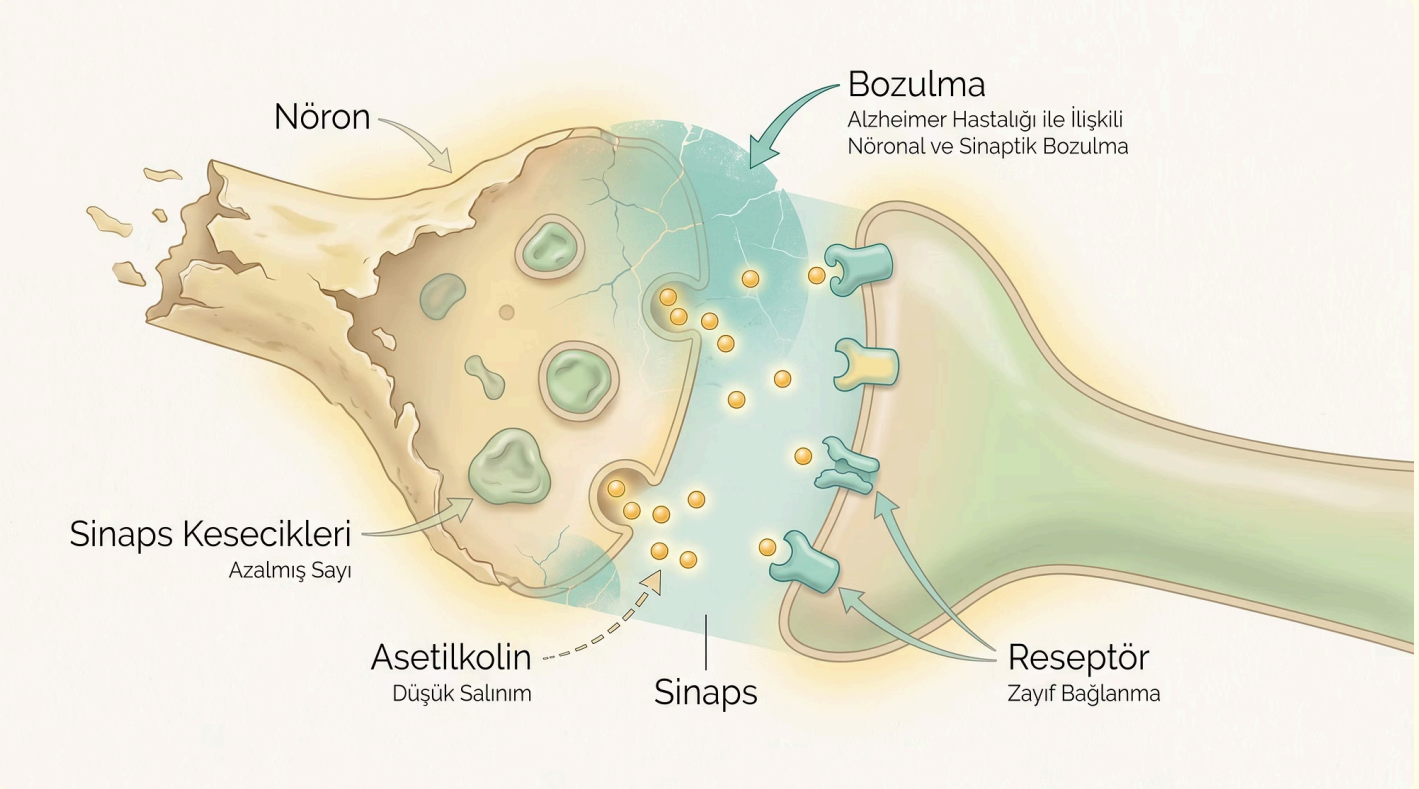
EPA Yeşil Kimya Ödülü sahibi proses



BHC ve Boots Proseslerinin Karşılaştırması

Parametre	Boots Prosesi	BHC Prosesi
Basamak sayısı	6	3
Atom ekonomisi	~%40	~%77 (%99 geri kazanımla)
Katalizör	$AlCl_3$ (stokiyometrik, atık)	HF (katalitik, geri kazanılır)
Atık oluşumu	Yüksek	Çok düşük

Donepezil Sentezi



Alzheimer tedavisinde kullanılan Donepezil'in sentezinde Friedel-Crafts açillemesi iskelet kurucu bir rol üstlenmektedir.

İntramoleküler Açilleme

5,6-dimetoksi-1-indanon yapısının oluşturulması, intramoleküler Friedel-Crafts açillemesi ile gerçekleştirilmektedir.

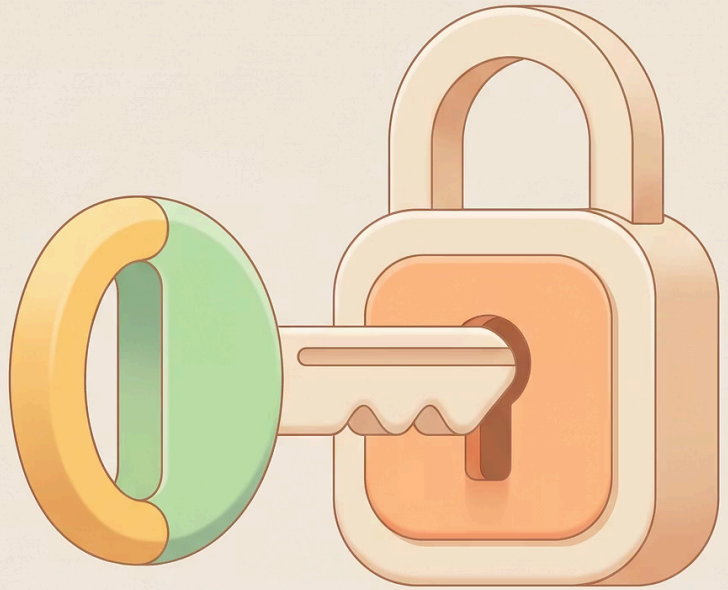
Pi-Stacking Etkileşimi

Donepezil, asetilkolinesteraz enziminin aktif bölgesine yerleşirken aromatik halkaları aracılığıyla triptofan kalıntılarıyla Pi-Stacking (π-π) etkileşimleri kurar.

Enzim Blokajı

Bu etkileşim, molekülün enzimi bloke etmesini sağlar.

Acı ve hafıza nedir bilmeyen karbon ve hidrojen atomları; insan beynindeki asetilkolin mekanizmasını bilen veya prostaglandin sentezini durduran bir molekülü kendi başlarına "tasarlayamazlar." Donepezil'in o özel enzim cebine tam oturacak şekilde inşa edilmiş olması, tesadüfle açıklanamayacak bir amaçlılığa işaret etmektedir.



Koku Molekülleri: Asetofenon

Friedel-Crafts açillemesi, duyularımıza hitap eden esansların üretiminde de uygulanmaktadır.

Asetofenon

Benzenin asetil klorür ile reaksiyonundan elde edilmektedir. Portakal çiçeği ve badem benzeri kokusuyla parfümeri, sakız ve dondurma aromalarında kullanılmaktadır.

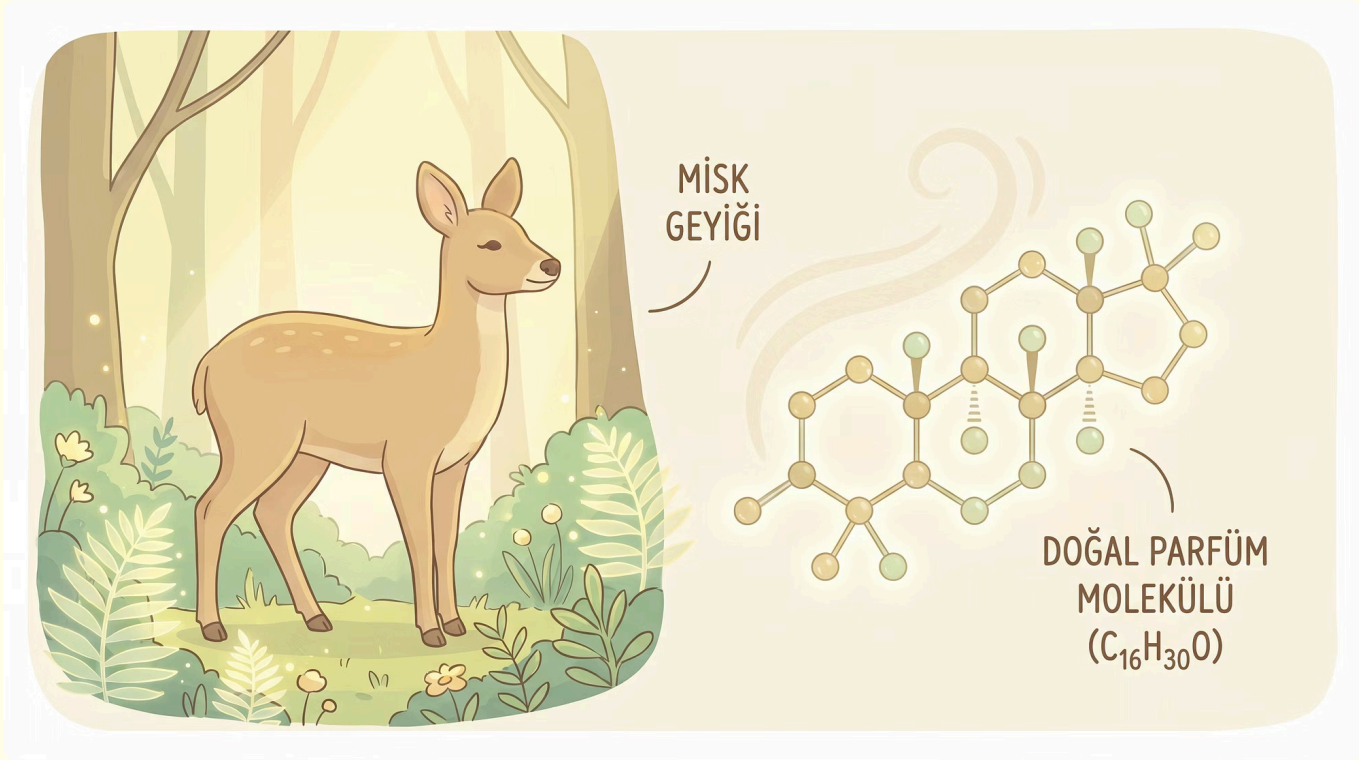
Maddenin Mahiyeti

Toksik ve kanserojen olan benzenin, bir asetil grubunun eklenmesiyle hoş kokulu bir esansa dönüştürülmesi; maddenin mahiyetinin atomların sayısında değil, o atomlara yüklenen niteliklerde olduğunu göstermektedir.

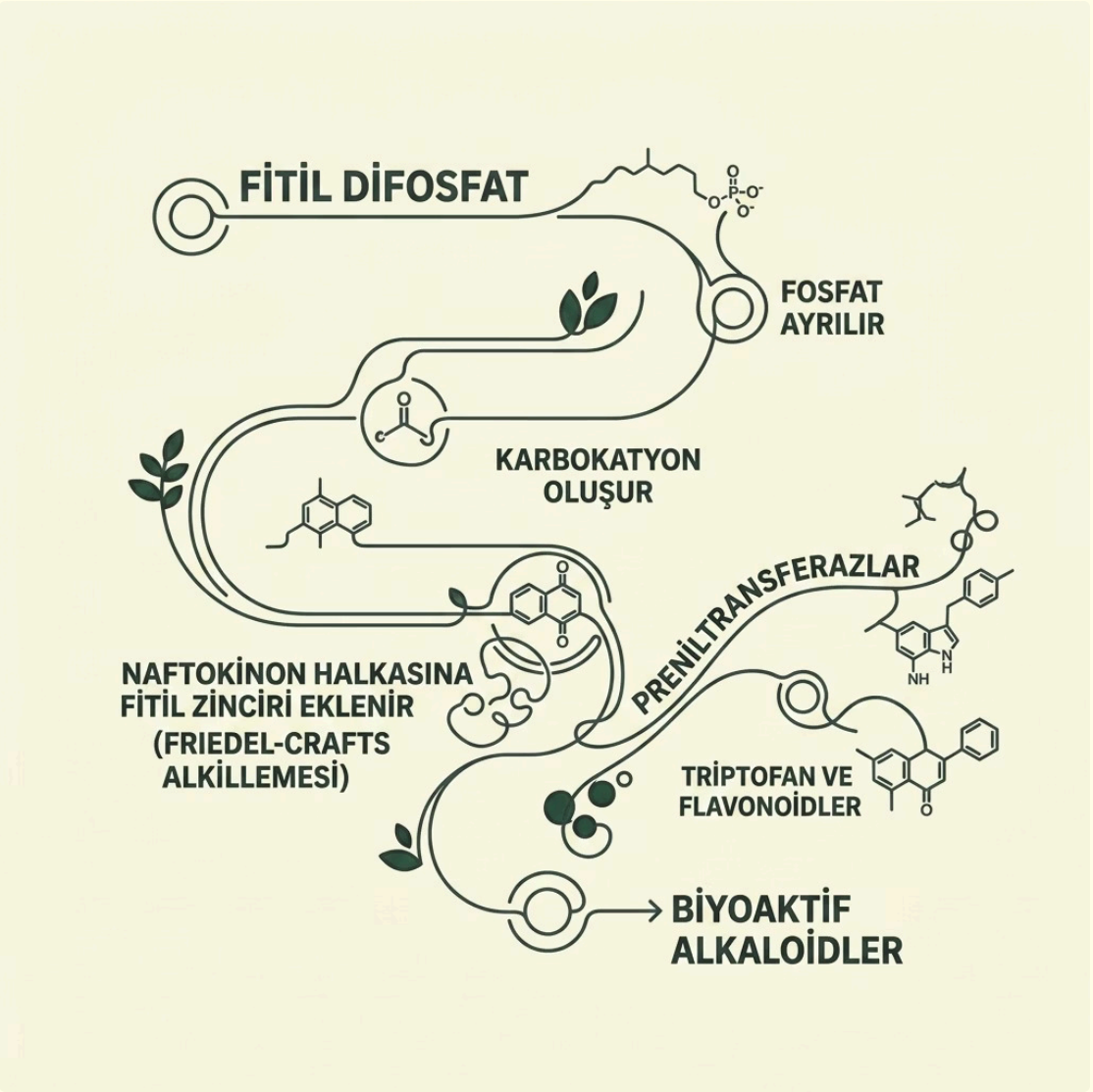
Sentetik Musklar

Doğal misk geyiğinden elde edilen koku yerini alan sentetik moleküller Friedel-Crafts kimyası ile üretilmektedir.

- **Galaxolide** ve **Tonalide** karmaşık polisiklik yapılara sahip sentetik musk bileşikleridir
- Tonalide sentezinde tetralin halkasının oluşumu ve ardından gelen asetilleme işlemleri Friedel-Crafts kimyasının stereokimyasal kontrolünü gerektirmektedir



Enzimatik Friedel-Crafts: K1 Vitamini



Friedel-Crafts reaksiyonları yalnızca laboratuvarlarda değil, canlı hücrelerin içinde de gerçekleştirilmektedir.

K1 Vitamini Sentezi

Bitkilerde naftokinon halkasına uzun fitil zincirinin eklenmesi, bir Friedel-Crafts alkillemesidir. Fitil difosfat grubundan ayrılan fosfat bir karbokatyon oluşturur; bu katyon enzimin yönlendirmesiyle aromatik halkaya bağlanır.

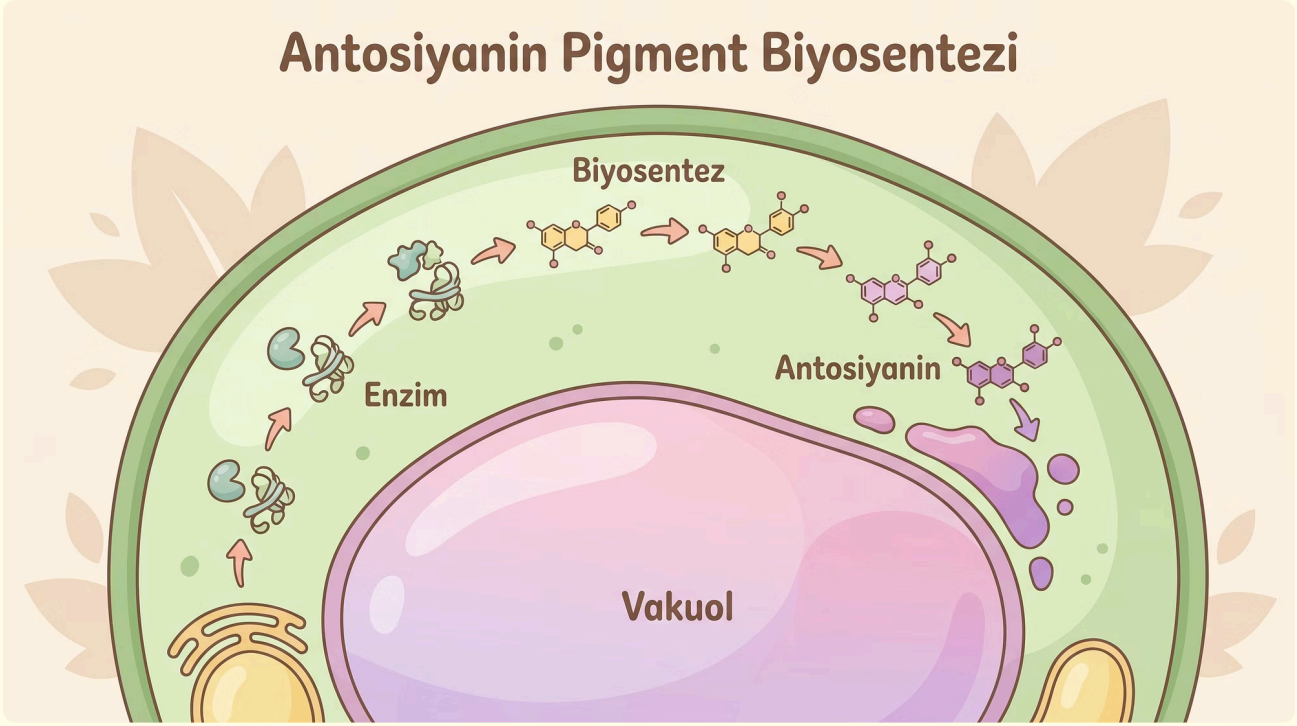
Preniltransferazlar

Triptofan veya flavonoid gibi moleküllere izoprenoid grupları ekleyerek biyolojik aktiviteye sahip alkaloidleri üretir.

Şalkon Sentaz: Moleküler Dokuma Tezgahı

Bitkilere rengini veren antosiyaninlerin ve antioksidanların sentezinde **Şalkon Sentaz** enzimi merkezi bir rol üstlenir.

- p-kumaril-CoA ile üç adet malonil-CoA birleştirilir; ardından intramoleküler halka kapanması (Claisen/Friedel-Crafts tipi) ile şalkon iskeleti oluşturulur
- Enzimin aktif bölgesinde substratlar o kadar hassas biçimde konumlandırılır ki yan ürün oluşumu engellenmektedir
- Bu hassas yönlendirme bilimsel literatürde **Orbital Steering** olarak adlandırılmaktadır



Termodinamik Bariyerler: Kaosa Karşı Koruma

Aromatik halkaların yüksek aktivasyon enerjisi bariyeri, ilk bakışta bir zorluk gibi görünebilir; ancak bu bariyer hayati bir koruma işlevi üstlenmektedir.

DNA ve Protein Koruması

DNA'daki bazlar ve proteinlerdeki amino asitler bu bariyer sayesinde her önüne gelen elektrofille reaksiyona girmemektedir.

Koşullu Reaksiyon

Reaksiyonların yalnızca "belirli şartlar altında" ve "belirli katalizörler varlığında" gerçekleşmesi, moleküler düzenin sigortasıdır.

Kontrol Altında Sistem

Bu seçicilik, sistemin başıboş bırakılmadığının ve her an kontrol altında tutulduğunun bir göstergesidir.

Sentez: Atomların Memuriyeti

Bu ders boyunca ele alınan mekanizmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde ortaya çıkan tablo şudur:

→ Hassas Tasarım

Orbital Steering'den regioselektiviteye, Wheland ara ürününden enzimatik Friedel-Crafts'a kadar her basamak hassas bir tasarımın ürünüdür.

→ Görevlendirilmiş Araçlar

Katalizörler, enzimler ve Lewis asitleri birer fail değil; görevlendirilmiş araçlardır.

→ Sanatkâr'ın İspat

Kör ve sağır atomların ilaç olup şifa vermesi, esans olup kokması veya canlı bünyesinde hayati fonksiyonlar üstlenmesi; onların ilim, irade ve kudret sahibi bir Sanatkâr tarafından sevk edildiğini ispat eder.